

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN
TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI
JANGKA PENDEK DAN TERAPI INDIVIDUAL**

(Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo)



Syefi Nuraeni Fitriana

051815153019

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN TERHADAP FUNGSI
GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI JANGKA PENDEK DAN TERAPI
INDIVIDUAL**

(Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo)

Oleh :

SYEFI NURAENI FITRIANA

051815153019

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN TERHADAP FUNGSI
GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI JANGKA PENDEK DAN TERAPI
INDIVIDUAL**

(Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo)

TESIS

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Magister Farmasi Klinik Pada Fakultas
Farmasi Universitas Airlangga 2022**

Oleh :

Syefi Nuraeni Fitriana, S. Farm., Apt

NIM: 051815153019

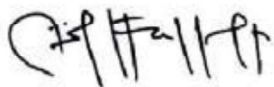
Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama



Bambang S. Z., S. Si., M. Clin. Pharm., Apt.
NIP. 197205021999031002

Pembimbing Serta I,



Umi Fatmawati, M. Farm.Klin., Apt
NIP. 3010505198120114140

Pembimbing Serta II,



Dr. Soedarsono dr., Sp.P.(K)
NIP. 19551123 198410 1 001

Tesis ini disetujui

TANGGAL AGUSTUS 2022

Pembimbing :

apt. Bambang S.Z, S.Si., M.Clin.Pharm

apt. Umi Fatmawati, M. Farm. Klin

Dr. Soedarsono, dr., Sp.P (K)

Penguji :

Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si

Drs. Sumarno, Sp.FRS

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga



Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si.

NIP. 19611114 198701 2 001

LEMBAR PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Syefi Nuraeni Fitriana

NIM : 051815153019

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah akhir (Tesis) saya dengan judul :

**ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN
TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI
JANGKA PENDEK DAN TERAPI INDIVIDUAL
(Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo)**

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan (plagiat) atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, Agustus 2022



Syefi Nuraeni Fitriana

NIM. 051815153019

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui tesis/karya ilmiah saya, dengan judul :

**ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN
TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI
JANGKA PENDEK DAN TERAPI INDIVIDUAL**

(Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo)

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi tesis/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, Agustus 2022



Syefi Nuraeni Fitriana

NIM. 051815153019

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul **“ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI JANGKA PENDEK DAN TERAPI INDIVIDUAL”** (Penelitian Dilaksanakan Di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo) ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu bersama ini penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak apt. Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si, M.Clin.Pharm, selaku pembimbing utama, Bapak Dr. Soedarsono, dr., SpP (K) dan Ibu Umi Fatmawati, M.Farm.Klin selaku pembimbing serta atas waktu, bimbingan, dorongan, kesabaran dan perhatiannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Ibu Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si dan Bapak apt. Sumarno, Sp.FRS selaku penguji yang telah memberikan ilmu dan masukan selama pengerjaan tesis ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga dan Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menuntut ilmu dan belajar di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Ibu Dr. apt. Budi Suprapti, M.Si. selaku ketua program studi dan ibu apt. Arina Dery P. S.Farm., M.Farm.Klin. selaku sekretaris program studi Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga atas bantuan, bimbingan dan arahan kepala penulis selama menuntut ilmu.

5. Direktur RSUD Dr Soetomo Surabaya dan Kepala SMF Ilmu Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menyelesaikan penelitian dan pengambilan data penelitian tesis ini.
6. Teman-teman magister farmasi klinik angkatan 2018, atas kebersamaan dan kekompakannya selama kuliah.
7. Teman-teman seperjuangan tesis, Mbak Maul, Fahmi, dan Novan, atas kebersamaan, dukungan, dan bantuannya selama ini.
8. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikandoa dan dukungan selama menyelesaikan pendidikan Magister Farmasi Klinik.

Akhirnya penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu sumbang saran dan kritik akan penulis terima dangan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

**ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN
TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN TB RO DENGAN TERAPI
JANGKA PENDEK DAN TERAPI INDIVIDUAL**

(Penelitian dilaksanakan di Poli Rawat Jalan TB MDR RSUD Dr. Soetomo)

Syefi Nuraeni Fitriana

Tingginya efek samping dan lamanya terapi pengobatan TB resisten menjadi kendala utama dalam keberhasilan terapi TB resisten. Salah satu efek samping obat yang serius dan dapat mengancam jiwa adalah gangguan ginjal. Kanamisin dan kapreomisin merupakan obat TB MDR yang dapat menyebabkan efek samping gangguan ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui onset munculnya efek samping gangguan ginjal, pengaruh faktor risiko terhadap efek samping gangguan ginjal, dan perbedaan pada pasien yang menggunakan kanamisin dan kapreomisin.

Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medis pasien di poli rawat jalan TB MDR RSUD dr. Soetomo Surabaya selama periode Januari 2018-Juni 2020. Didapatkan 183 rekam medis pasien dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 112 rekam medis. Efek samping yang diteliti adalah hipokalemia dan nefrotoksik yang dianalisis berdasarkan kadar kalium dan serum kreatinin.

Hasil penelitian menunjukkan efek samping terhadap gangguan ginjal lebih banyak ditemukan pada kelompok pasien yang menggunakan kapreomisin dibandingkan pada kelompok pasien yang menggunakan kanamisin, yaitu hipokalemia 70,45% dan nefrotoksik 30,23% pada kelompok kapreomisin, sedangkan pada kelompok kanamisin hipokalemia 38,24% dan nefrotoksik 20,29%. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, berat badan, dosis, dan adanya komorbid terhadap gangguan fungsi ginjal pada pasien TB MDR di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Kata kunci : kanamisin, kapreomisin, TB MDR, gangguan ginjal

**ADVERSE EFFECT ANALYSIS OF KANAMICIN AND CAPREOMYCIN
ON KIDNEY FUNCTION IN RO TB PATIENTS WITH SHORT-TERM
THERAPY AND INDIVIDUAL THERAPY
(Retrospective Study at MDR TB outpatient clinic RSUD Dr. Soetomo
Surabaya)**

ABSTRACT

BACKGROUND - The high of adverse effect of resistant TB treatment and the long duration of the treatment is the main obstacle in the success of resistant TB therapy. One of the serious and life-threatening adverse effect of the treatment is nephrotoxic. Kanamycin and capreomycin are MDR TB drugs that can induce nephrotoxic and kidney disorder.

OBJECTIVE - This study aims to determine the onset of the kidney disorder, the influence of risk factors toward kidney disorder, and differences in patients taking kanamycin and capreomycin.

METHOD – Data were collected retrospectively from the medical records of patients in the MDR TB outpatient clinic at Dr. Soetomo Hospital Surabaya during the period January 2018-June 2020. There were 183 patient medical records and only 112 medical records that met the inclusion criteria. The adverse effects studied were hypokalemia and nephrotoxicity which were analyzed based on potassium and creatinine serum levels.

RESULT AND CONCLUSION – The result showed that adverse effect on kidney disorders were more common in the group of patients taking capreomycin than in the group of patients taking kanamycin. Hypokalemia were found 70.45% and nephrotoxicity were found 30.23% in the capreomycin group, while in the kanamycin group, hypokalemia were found 38.24% and nephrotoxicity were found 20.29%. There is no significant influence of risk factors of age, sex, weight, dose, and the presence of comorbid on impaired kidney function in MDR TB patients at Dr. Soetomo Surabaya hospital.

KEYWORDS : kanamycin, capreomycin, MDR TB, nephrotoxicity

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	Error! Bookmark not defined.
LEMBAR PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
LEMBAR PERSETUJUAN	Error! Bookmark not defined.
PUBLIKASI KARYA ILMIAH	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	i
RINGKASAN	iii
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 MANFAAT PENELITIAN	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 TINJAUAN MENGENAI TUBERKULOSIS	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Etiologi.....	7
2.1.3 Patogenesis.....	8
2.2 TINJAUAN MENGENAI TB-RO.....	11
2.2.1 Definisi.....	11
2.2.2 Epidemiologi.....	12
2.2.3 Mekanisme Terjadinya Resistensi	12
2.2.4 Diagnosis.....	19
2.2.5 Tatalaksana Terapi	23
2.3 TINJAUAN MENGENAI KANAMISIN	37
2.3.1 Mekanisme Aksi Kanamisin	37
2.3.2 Farmakokinetika Kanamisin	38
2.3.3 Rekomendasi Dosis Kanamisin	38

2.3.4	Efek Samping Kanamisin.....	39
2.3.5	Interaksi Obat Kanamisin.....	40
2.4	TINJAUAN MENGENAI KAPREOMISIN.....	40
2.4.1	Mekanisme Aksi Kapreomisin.....	41
2.4.2	Farmakokinetika Kapreomisin.....	42
2.4.3	Dosis Kapreomisin.....	43
2.4.4	Efek Samping Kapreomisin	43
2.4.5	Interaksi Obat Kapreomisin	44
2.5	TINJAUAN MENGENAI FUNGSI GINJAL	45
2.5.1	Blood Urea Nitrogen (BUN).....	45
2.5.2	Serum Kreatinin	46
2.5.3	Manajemen Efek Samping Gangguan Fungsi Ginjal.....	46
2.6	TINJAUAN MENGENAI SERUM ELEKTROLIT	48
2.6.1	Natrium	49
2.6.2	Kalium.....	50
2.6.3	Magnesium	50
2.6.4	Kalsium	51
2.6.5	Manajemen Efek Samping Gangguan Serum Elektrolit	51
	BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	54
3.1	KERANGKA KONSEPTUAL	54
	BAB IV METODE PENELITIAN	55
4.1	DESAIN PENELITIAN	55
4.2	POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	55
4.2.1	Populasi Penelitian.....	55
4.2.2	Sampel dan Besar Sampel Penelitian.....	55
4.3	VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	55
4.3.1	Variabel Penelitian.....	55
4.3.2	Definisi Operasional	56
4.4	CARA PENGAMBILAN DAN BESAR SAMPEL PENELITIAN ..	58
4.5	KRITERIA INKLUSI DAN KRITERIA EKSKLUSI.....	58
4.5.1	Kriteria Inklusi	58
4.5.2	Kriteria Eksklusi	58
4.6	INSTRUMEN PENELITIAN	59
4.7	LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN	59

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

4.7.1	Lokasi Penelitian.....	59
4.7.2	Waktu Penelitian	59
4.8	PROSEDUR PENGAMBILAN DATA.....	59
4.9	PENGOLAHAN DATA.....	60
4.10	ETIK PENELITIAN.....	60
4.11	ALUR PENELITIAN.....	61
BAB V HASIL PENELITIAN.....		62
5.1	DATA DEMOGRAFI PASIEN	63
5.2	EFEK SAMPING HIPOKALEMIA	64
5.2.1	ESO Hipokalemia pada Kelompok Kanamisin.....	65
5.2.2	ESO hipokalemia pada kelompok kapreomisin	66
5.3	EFEK SAMPING NEFROTOKSIK	67
5.3.1	ESO Nefrotoksik pada Kelompok Kanamisin	67
5.3.2	ESO nefrotoksik pada kelompok kapreomisin	68
5.4	FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI TERJADINYA ESO HIPOKALEMIA	69
5.5	PERBANDINGAN KARAKTERISTIK DASAR PASIEN YANG MENGUNAKAN KANAMISIN DAN KAPREOMISIN	70
BAB VI PEMBAHASAN.....		72
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....		88
7.1	KESIMPULAN	88
7.2	SARAN	88
DAFTAR PUSTAKA		89
LAMPIRAN.....		94

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Dosis OAT pada paduan terapi TB RO jangka pendek	31
Tabel 2. 2 Lama pemberian obat pada paduan terapi TB RO jangka pendek.....	33
Tabel 2. 3 Langkah-langkah Penyusunan Paduan Individual untuk Terapi TB RO	35
Tabel 2. 4 Durasi pemberian paduan individual untuk terapi TB RO	35
Tabel 2. 5 Manajemen Klinis untuk Gagal Ginjal Akut	48
Tabel 2. 6 Manajemen Klinis untuk Hipokalemia	52
Tabel 2. 7 Terapi Penggantian Kalium	53
Tabel 5. 1 Tabel demografi pasien	63
Tabel 5. 2 Rekapitulasi ESO hipokalemia pada pasien yang menggunakan	65
Tabel 5. 3 Rata-rata onset munculnya ESO hipokalemia pada kelompok pasien.	65
Tabel 5. 4 Rekapitulasi ESO hipokalemia pada pasien yang menggunakan	66
Tabel 5. 5 Rata-rata onset munculnya ESO hipokalemia pada kelompok pasien.	66
Tabel 5. 6 Rekapitulasi ESO nefrotoksik pada kelompok kanamisin	67
Tabel 5. 7 Rata-rata onset munculnya ESO nefrotoksik pada kelompok kanamisin	67
Tabel 5. 8 Rekapitulasi ESO nefrotoksik pada kelompok kapreomisin.....	68
Tabel 5. 9 Rata-rata onset munculnya ESO nefrotoksik pada kelompok	68
Tabel 5. 10 Faktor risiko yang mempengaruhi ESO hipokalemia	69
Tabel 5. 11 Faktor risiko yang mempengaruhi ESO nefrotoksik	69
Tabel 5. 12 Karakteristik dasar pasien yang menggunakan kanamisin dan.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patogenesis TB (Zuiga et al., 2012)	11
Gambar 2. 2 Skema durasi pengobatan TB RO dengan paduan jangka pendek...	33
Gambar 2. 3 Struktur Kimia Kanamisin	37
Gambar 2. 4 Struktur Kimia Kapreomisin	41
Gambar 3. 1 Kerangka Konseptual	54
Gambar 4. 1 Alur penelitian.....	61

DAFTAR SINGKATAN

Am	Amikasin
AUC	<i>Area Under Curve</i>
Bdq	Bedaquiline
BTA	Bakteri Tahan Asam
BUN	<i>Blood Urea Nitrogen</i>
Ca	Kalsium
Cfx	Klofazimin
Cm	Kapreomisin
Cs	Sikloserin
Dlm	Delamanid
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DST	<i>Drug Susceptibility Test</i>
E	Etambutol
ESO	Efek Samping Obat
Eto	Etionamid
GFR	<i>Glomerulus Filtration Rate</i>
Gfx	Gatifloxacin
HDT	<i>High Dose Isoniazid</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	Isoniazid Rifampisin
HRE	Isoniazid Rifampisin Etambutol
HRES	Isoniazid Rifampisin Etambutol Streptomisin
IFN	Interferon

IL	Interleukin
K	Kalium
Km	Kanamisin
Lfx	Levofloxacin
LPA	<i>Line Probe Assay</i>
Lzd	Linezolid
MDR	<i>Multi Drug Resistance</i>
Mfx	Moksifloksasin
Mg	Magnesium
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentrations</i>
Mpm	Meropenem
mRNA	<i>RNA messenger</i>
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Na	Natrium
NK	<i>Natural Killer</i>
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
Pto	Protionamid
Rif	Rifampisin
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Asam ribonukleat)
RNI	<i>Reactive Nitrogen Intermediate</i>
ROI	<i>Reactive Oxygen Intermediate</i>
RR-TB	<i>Rifampicin-Resistant Tuberculosis</i>
S	Streptomisin
STR	<i>Short Therapy Regimen</i>

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TB	Tuberkulosis
TB RO	Tuberkulosis Resisten Obat
TCM	Tes Cepat Molekuler
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
XDR	<i>Extensively Drug Resistance</i>
Z	Pirazinamid